



**KARYA TULIS AKHIR**

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* H.B.K)  
TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH  
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR  
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**OLEH**

**ARMIESHA CHIKA YANISWARA**

**201310330311076**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**2017**

**PENGARUH EKSTRAK DAUN KENIKIR (*Cosmos caudatus* H.B.K)  
TERHADAP PENURUNAN KADAR GLUKOSA DARAH  
TIKUS PUTIH JANTAN (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR  
YANG DIINDUKSI ALOKSAN**

**KARYA TULIS AKHIR**

Diajukan kepada  
Universitas Muhammadiyah Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan  
dalam Menyelesaikan Program Sarjana  
Fakultas Kedokteran

Oleh:  
Armiesha Chika Yaniswara  
201310330311076

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG  
FAKULTAS KEDOKTERAN  
2017**

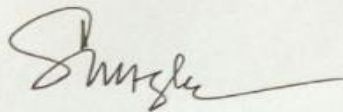
**LEMBAR PENGESAHAN**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN**

Telah disetujui sebagai hasil penelitian  
untuk memenuhi persyaratan  
Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran  
Universitas Muhammadiyah Malang

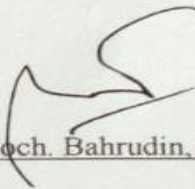
Tanggal : 11 Januari 2017

Pembimbing I



dr. Sulistyo Mulyo Agustini, Sp. PK

Pembimbing II



dr. Moch. Bahrudin, Sp.S

Mengetahui,  
Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang  
Dekan,



dr. Irma Suswati, M.Kes

## **PERNYATAAN ORISINALITAS**

Karya tulis akhir ini adalah karya saya sendiri, dan semua sumber baik yang dikutip maupun dirujuk telah saya nyatakan dengan benar.

Nama : Armiesha Chika Yaniswara

NIM : 201310330311076


Malang, 11 Januari 2017

Penulis

## LEMBAR PENGUJIAN

Karya Tulis Akhir oleh Armiesha Chika Yaniswara ini  
telah diuji dan dipertahankan di depan Tim Penguji  
pada 11 Januari 2017

Tim Penguji



dr. Sulisty Mulyo Agustini, Sp.PK

, Ketua



dr. Moch. Bahrudin, Sp.S

, Anggota



dr. Sri Adila Nurainiwati, Sp.KK

, Anggota

## KATA PENGANTAR



Alhamdulillah, dengan memanjatkan puji dan syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa serta dengan berkat dan rahmat-Nya sehingga tugas akhir penulis dengan judul “Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar yang Diinduksi Aloksan“ dapat terselesaikan dengan baik. Begitu pula Dialah yang menyelaraskan gerakan tangan dan pikiran dalam merangkai huruf menjadi kata dan selanjutnya menjadi kalimat dalam penulisan tugas akhir ini. Segala sesuatu yang benar dalam tugas akhir ini datang dari Allah SWT, dan segala kekeliruan dalam penulisan ini datangnya dari diri penulis sendiri.

Dalam penyelesaian tugas akhir ini penulis banyak mengalami kesulitan, tetapi berkat dukungan, bimbingan, dan bantuan dari dosen pembimbing dalam rangka penyusunan dan dorongan dari berbagai pihak akhirnya penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini tepat pada waktunya.

Penulis menyadari bahwa penelitian ini masih belum sempurna, sehingga masih membutuhkan saran dari berbagai pihak. Penulis berharap skripsi ini dapat menjadi wujud ibadah penulis kepada Zat Yang Maha Mengetahui lagi Bijaksana, dan dapat memberikan manfaat bagi para pembaca.

Malang, 11 Januari 2017

Penulis

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

1. Allah SWT yang telah memberikan rahmat, karunia kesehatan, kesabaran dan lindungan sehingga penulis dapat menyelesaikan tugas akhir ini.
2. Kedua orang tua saya, Anwar Sanusi dan ibunda Sukarmi yang telah memberikan kasih sayang, dukungan moral dan materi, semangat, perhatian serta limpahan doanya selama ini.
3. dr. Irma Suswati, M.Kes, selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang
4. dr. Sulisty Mulyo Agustini, Sp. PK, selaku dosen pembimbing I saya yang telah memberikan inspirasi, waktu, kesabaran dan masukan yang sangat membantu dalam menyelesaikan tugas akhir ini dengan baik.
5. dr.Moch Bahrudin, Sp. S, selaku dosen pembimbing II yang telah meluangkan waktu dan penuh kesabaran memberikan bimbingan, inspirasi dan masukan dalam menyelesaikan tugas akhir ini.
6. dr. Sri Adila Nurainiwati, Sp.KK selaku dosen penguji yang telah meluangkan waktu dan memberikan banyak masukan untuk menyelesaikan tugas akhir ini.
7. Adik tersayang Iman Andis yang telah memberikan dukungan, semangat dan doanya untuk kelancaran tugas akhir ini.
8. Orang terdekat saya Restu Firmansyah Pradana, yang selalu mendengarkan keluh kesah saya, memberikan saran dan masukan demi terselesaikannya tugas akhir dan ujian-ujian saya.

9. Sahabatku Rika, Ghina, Yulanda, Nadin, Febby, Baiq, Devita, Mira, Ilma, Stefani dan Nindi yang sering saya repotkan dan selalu menyemangati saya dan membantu saya.
10. Kelompok belajar Al-Fatihah, Andang, Apri, Daus, Eko, Annisa, Nayla, Edo, Jati, Ivan, Yovi, Faiz, Gabay, Tito, Gagas, Nadin, Anita dan Umar yang bukan hanya menjadi teman belajar tapi teman bermain, bercerita dan selalu saling menyemangati.
11. Sahabatku CCK Vicka, Marisa, Aning, Inas, Inge, Anita, Febby, Monica, Syafira, Enggar, Loly, Fiyah, Ari yang selalu setia dan sabar mendengarkan segala keluhan, menasehati dan memberikan dukungan.
12. Keluarga diklat TBMM Nurul Qolbi ke 12 yang selalu membawa keceriaan dan semangat untuk mengerjakan tugas akhir ini.
13. Segenap keluarga besar Asisten Dosen Fisiologi Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang, dr. Annisa' Hasanah, dr. Hana, Mas Miftah, Nadya, Pipit, Faiz, kakak-kakak dan adik-adik, yang telah memberikan kesempatan untuk belajar bersama dan berbagi ilmu.
14. Seluruh teman-teman angkatan 2013 yang tidak bisa disebutkan satu persatu. Terimakasih atas segala bantuan, motivasi, doa selama perkuliahan. Semoga kita semua menjadi dokter yang bermanfaat bagi agama, bangsa, dan negara. Amin.
15. Mbak Dila, Mas Didit, Pak Yono, Ibu Endah, Mas Joko, serta para staf FK UMM lainnya yang telah banyak membantu dalam proses administrasi dan maupun proses lainnya.



16. Mas Nyono, Mbak Fat, Pak Joko, Mas Miftah dan seluruh laboran FK UMM yang selalu membantu saya dan memberikan motivasi agar cepat lulus.
17. Para dosen pengajar FK UMM yang telah memberikan bekal ilmu dan pengetahuan.
18. Semua pihak yang turut membantu dalam menyelesaikan karya tulis ini dan juga mendoakan demi suksesnya karya tulis ini yang tidak bisa penulis sebutkan satu-persatu.

## ABSTRAK

Yaniswara, A.C. 2017. Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah Tikus Putih Jantan (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar Yang Diinduksi Aloksan.

Tugas Akhir, Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.  
Pembimbing : (I) Sulisty Mulyo Agustini\* (II) Moch. Bahrudin\*\*

**Latar Belakang :** Hiperglikemia adalah kadar glukosa lebih dari normal dan merupakan salah satu indikator diabetes melitus. Daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) mengandung senyawa antioksidan yang dapat meregenerasi sel  $\beta$  pankreas dan menurunkan kadar glukosa darah.

**Tujuan :** Membuktikan pengaruh pemberian ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) terhadap penurunan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) strain wistar yang diinduksi aloksan.

**Metode :** *True Experimental with post-test control group design*. Sampel terbagi menjadi 5 kelompok yaitu kelompok kontrol negatif (K-), kontrol positif (K+) (+), dan 3 kelompok perlakuan yang diberi ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) dengan dosis 62,5mg/kgBB (P1), 125mg/kgBB (P2), dan 250mg/kgBB (P3) selama 14 hari). Data dianalisis menggunakan uji *one way anova*, uji *post hoc* tukey, dan uji regresi yang pengolahannya menggunakan SPSS 17.

**Hasil Penelitian dan Pembahasan :** Hasil uji *one way anova* didapatkan pengaruh yang bermakna ( $p < 0,05$ ). Hasil uji *post hoc* tukey didapatkan perbedaan yang bermakna ( $p < 0,05$ ) pada tiap kelompok. Hasil uji regresi linier didapatkan  $R^2 = 0,84$  (ekstrak daun kenikir memberikan pengaruh sebanyak 84% sementara 16% adalah faktor yang tidak diteliti). Penelitian ini menunjukkan bahwa dosis 250mg/kgBB merupakan dosis yang memberikan efek penurunan kadar glukosa darah paling besar daripada dosis lain.

**Kesimpulan :** Ekstrak daun kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) dapat menurunkan kadar glukosa darah tikus putih jantan (*Rattus norvegicus*) Strain Wistar yang diinduksi aloksan

**Kata kunci :** Kenikir, Glukosa Darah, Hiperglikemi, Aloksan

\*) Staf Pengajar Patologi Klinik, Fakultas Kedokteran UMM

\*\*) Staf Pengajar Neurologi, Fakultas Kedokteran UMM

## ABSTRACT

Yaniswara, A.C. 2017. **The Effect of Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) Leaves Extract to Decrease Blood Glucose Level in White Male Rats (*Rattus norvegicus*) Wistar Strain Induced Alloxan.** Final Assignment, Medical Faculty of Muhammadiyah Malang University, Advisors : (I) Sulistyo Mulyo Agustini.\* (II) Moch. Bahrudin\*\*

**Background :** Hyperglycemia is blood glucose level are higher than normal and one of indicator of diabetes mellitus. The leaves of Kenikir (*Cosmos caudatus* H.B.K) containing antioxydants which can regenerate  $\beta$  cell pankreas and decrease blood glucose.

**Objective :** To determine the effect of kenikir leaves (*Cosmos caudatus* H.B.K) extract to decrease blood glucose level in white male rats induced alloxan.

**Methods :** True Experimental with post-test control group design. The samples were divided into 5 groups, negative control group (K-), positive control group (K+) and 3 groups were given the kenikir leaves extract (*Cosmos caudatus* H.B.K) with a dose of 62,5mg/kgBW (P1), 125mg/kgBW (P2) and 250mg/kgBW (P3) for 14 days. Statistical analysis consists one way anova test, post hoc tukey test and regression test in SPSS 17.

**Result :** One way ANOVA test results shows significant effect ( $p < 0.05$ ). Results of post hoc tukey test was found significant of differences ( $p < 0.05$ ) in each group. The results of linear regression was obtained  $R^2 = 0.84$  (the kenikir leaves extract influence as much as 84% while 16% refers on the other factors that were not being studied). This experiment demonstrated that 250mg/kgBW extract dose has the biggest effect compared to other dose.

**Conclusion :** Kenikir leaves extract (*Cosmos caudatus* H.B.K) can decrease blood glucose level in white male rats (*Rattus norvegicus*) wistar strain induced alloxan.

**Keyword :** Kenikir, Blood Glucose, Hyperglycemia, Alloxan

\*) Lecturer of Pathological Clinic of Medical Faculty of Muhammadiyah Malang University

\*\*) Lecturer of Neurology of Medical Faculty of Muhammadiyah Malang University

## DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL .....	i
LEMBAR PENGESAHAN .....	ii
PERNYATAAN ORISINALITAS.....	iii
LEMBAR PENGUJIAN.....	iv
KATA PENGANTAR.....	v
UCAPAN TERIMA KASIH.....	vi
ABSTRAK .....	ix
ABSTRACT .....	x
DAFTAR ISI.....	xi
DAFTAR TABEL .....	xv
DAFTAR GAMBAR.....	xvi
DAFTAR SINGKATAN .....	xvii
DAFTAR LAMPIRAN .....	xviii
<b>BAB 1 PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.3.1 Tujuan Umum .....	4
1.3.2 Tujuan Khusus.....	4
1.4 .Manfaat Penelitian.....	4
1.4.1 Manfaat Akademis.....	4
1.4.2 Manfaat Klinis .....	5

1.4.3 Manfaat Untuk Masyarakat .....	5
--------------------------------------	---

## **BAB 2 TINJAUAN PUSTAKA**

2.1 Hiperglikemia.....	6
2.1.1 Definisi.....	6
2.1.2 Stres Oksidatif Pada Hiperglikemia .....	6
2.2 Diabetes Melitus.....	8
2.2.1 Definisi Diabetes Melitus.....	8
2.2.2 Klasifikasi Diabetes Melitus .....	8
2.2.3 Patofisiologi Diabetes Melitus .....	9
2.2.4 Diagnosis Diabetes Melitus .....	10
2.2.5 Penatalaksanaan Diabetes Melitus .....	11
2.3 Kenikir .....	12
2.3.1 Taksonomi Tanaman.....	12
2.3.2 Deskripsi Tanaman .....	12
2.3.3 Kandungan Tanaman .....	13
2.3.4 Manfaat Kenikir Sebagai Antioksidan.....	14
2.4 Aloksan .....	15
2.4.1 Definisi dan Sifat Aloksan .....	15
2.4.2 Fase Induksi Diabetes Pada Aloksan .....	16
2.4.3 Mekanisme Kerja Aloksan.....	17
2.5 Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir Terhadap Penurunan Kadar Glukosa Darah.....	17

## **BAB 3 KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS**

3.1 Kerangka Konsep .....	19
3.2 Hipotesis.....	21

## **BAB 4 METODE PENELITIAN**

4.1 Jenis Penelitian.....	22
4.2 Lokasi dan Waktu Penelitian .....	22
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	22
4.3.1 Populasi.....	22
4.3.2 Sampel.....	22
4.3.3 Besar Sampel .....	22
4.3.4 Teknik Pengambilan Sampel .....	24
4.3.5 Karakteristik Sampel Penelitian.....	24
4.3.5.1 Kriteria Inklusi.....	24
4.3.5.2 Kriteria Eksklusi .....	25
4.3.5.3 Kriteria Drop Out .....	25
4.3.6 Variabel Penelitian.....	25
4.3.6.1 Variabel Bebas.....	25
4.3.6.2 Variabel Terikat.....	25
4.3.7 Definisi Operasional .....	25
4.4 Alat dan Bahan.....	26
4.5 Prosedur Penelitian.....	26
4.5.1 Adaptasi Hewan Coba.....	26
4.5.2 Pemberian Aloksan .....	26
4.5.3 Pembuatan Ekstrak Daun Kenikir.....	27
4.5.4 Dosis Ekstrak Daun Kenikir .....	27
4.5.5 Pemberian Ekstrak Daun Kenikir .....	28
4.5.6 Proses Anastesi dan Pembedahan Hewan Coba .....	28

4.5.7 Perlakuan Terhadap Hewan Coba Setelah Dibedah .....	29
4.5.8 Pemeriksaan Kadar Glukosa Darah Tikus .....	29
4.6 Alur Penelitian .....	30
4.7 Analisis Data .....	31
<b>BAB 5 HASIL DAN ANALISIS DATA PENELITIAN</b>	
5.1 Hasil Penelitian .....	32
5.2 Analisis Data .....	33
5.2.1 Analisis Normalitas dan Homogenitas.....	34
5.2.2 Analisis <i>One Way ANOVA</i> .....	34
5.2.3 Analisis <i>Pos Hoc</i> Tukey.....	35
5.2.4 Analisis Korelasi.....	36
5.2.5 Analisis Regresi Linear.....	36
<b>BAB 6 PEMBAHASAN .....</b>	<b>38</b>
<b>BAB 7 KESIMPULAN DAN SARAN</b>	
7.1 Kesimpulan .....	42
7.2 Saran .....	42
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>43</b>
<b>LAMPIRAN.....</b>	<b>48</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1.1 Kandungan Senyawa Daun Kenikir.....	14
5.1 Hasil pengukuran kadar glukosa darah tikus putih jantan pada berbagai kelompok.....	32
5.2 Hasil uji <i>Post Hoc</i> masing-masing perlakuan.....	35



## DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Alur diagnostik Pada diabetes melitus secara klinis dan laboratorium.....	11
2.2 Tanaman Kenikir.....	12
2.3 Struktur Kimia Aloksan.....	16
5.1. Grafik Pengukuran Kadar Glukosa Darah.....	33

## DAFTAR SINGKATAN

ADA	: <i>American Diabetes Association</i>
AGEs	: <i>Advanced Glycation End Products</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
CAT	: <i>Chloramphenicol Acetyltransferase</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic Acid</i>
GSH	: <i>Gluthatione</i>
GSSG	: <i>Oxydised Gluthation</i>
GLUT	: <i>Glucose Transporter</i>
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	: <i>Hyidrogen Peroksidase</i>
IDF	: <i>International Diabetes Federation</i>
IRS	: <i>Insulin Receptor Substrat</i>
NCD	: <i>Noncommunicable diseases</i>
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	: <i>Radical Superoxyde</i>
OAD	: <i>Obat Anti Diabetes</i>
PERKENI	: <i>Perkumpulan Endokrinologi Indonesia</i>
PKC	: <i>Protein Kinase C</i>
ROS	: <i>Reactive Oxyde Species</i>
SOD	: <i>Superoxide Dismutase</i>
TTGO	: <i>Tes Toleransi Glukosa Oral</i>
WHO	: <i>World Health Organisation</i>

## **DAFTAR LAMPIRAN**

Lampiran 1 Lampiran Data.....	48
Lampiran 2 Analisis Data.....	49
Lampiran 3 Surat Determinasi.....	53
Lampiran 4 Surat Etik Penelitian.....	54
Lampiran 5 Surat Keterangan Penelitian.....	55
Lampiran 6 Dokumentasi Penelitian.....	56
Lampiran 7 Kartu Konsultasi.....	60

## DAFTAR PUSTAKA

- Abdelmoaty, Ibrahim, Ahmed NS, *et al*, 2010, *Original Article Confirmatory Studies on the Antioxidant and Antidiabetic Effect of Quercetin in Rats*. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, Vol 25, no.2, pp. 188-192.
- Abdullah Azman, Kezreen Kaur Dhaliwal, Nur Nabillah Fahana Roslan, *et al*, 2015, *The Effects of Cosmos caudatus (Ulam Raja) on Detoxifying Enzymes in Extrahepatic Organs in Mice*, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* Vol. 5, no.01, pp.082-088.
- ADA, 2014, *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*, *Diabetes Care* Vol.34, pp. 81-90.
- Adewole S, Caxton M, Ojewole JA, 2006, *Protective effect of quercetin on the morphology of pancreatic  $\beta$ -cells of streptozotocintreated diabetic rats*, *Afr J Tradit Complement Altern Med*, Vol.4, no.1, pp.64-74.
- Aguirre Leixuri, Noemi Arias M, Teresa Macarulla, *et al*, 2011, *Beneficial Effects of Quercetin on Obesity and Diabetes*, *The Open Nutraceutical Journal*, Vol.4, pp. 189-198.
- Aini Qurotta, 2015, *Pemberian Esktrak Daun Kelor (Moringa oliefera) Terhadap Kadar Glukosa Darah Pada Tikus Putih Jantan (Rattus norvegicus) Strain Wistar Yang Diinduksi Aloksan*, *Jurnal Edubio Tropika*, vol.3, no.1, pp.1-50.
- Aluwong T, 2015, *Amelioration of Hyperglychaemia, Oxydative Stress and Dyslipidemia in Alloxan-Induced Diabetic Wistar Rats Treated With Probiotic and Vitamin C*, *Journal Nutrients*, Vol.8, no. 151, pp. 1-15.
- Andarwulan Nuri, Ratna Batari, Diny Agustini, *et al*, 2010, *Flavonoid Content and Antioxidant Activity of Vegetables from Indonesia*, *Food Chemistry*, ppp. 1231-1235.
- Alexandru I, 2011, *Experimental use of animals in research*, *Balneo-Research Journal*, Vol.2, no.1, pp.65-69.
- Amna O F, Noorain, Nurul Husna, *et al*, 2013, *Acute and Oral Subacute Toxicity Study of Ethanolic Extract of CosmosCaudatus Leaf in Rats*, *International Journal of Bioscience, Biochemistry and Bioinformatics*, Vol.3, no.4, pp. 301-305.

- Bunawan Hamidun, Syarul Nataqain Baharum, Siti Noraini Bunawan, *et al*, 2014, *Cosmos Caudatus Kunth: A Traditional Medicinal Herb*, *Global Journal of Pharmacology*, Vol.8, no.3, pp. 420-426.
- Campos Carlos, 2012, *Chronic Hyperglycemia and Glucose Toxicity: Pathology and Clinical Sequelae*, *Post Graduate Medicine*, Vol. 124, no.6, pp. 1-8
- CCRC Farmasi UGM, 2010, Kenikir, viewed 15 February, 2016, <[http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/en/?page\\_id=101](http://ccrc.farmasi.ugm.ac.id/en/?page_id=101)>.
- Cheng Shi-Hui, Mohd Yusof Barakatun-Nisak Joseph Anthony, Amin Ismail, 2015, *Potential Medicinal Benefits of Cosmos caudatus* (Ulam Raja): A *Scoping Review*, *Journal of Research In Medical Sciences*, pp. 1000-1006.
- Clemente A V, Desai P V, 2012, *Hepatoprotective Effects of Amaranthus Tricolor Linn. Extracts on The Alloxan Diabetic RAT (Rattus Norvegicus)*, *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, Vol.1, pp.594-603.
- Colak E, Nada M S, 2009, *The effect of Hyperglycemia and Oxidative Stress on the Development and Progress of Vascular Complications in Type 2 Diabetes*, *Journal of Medicine Biochemistry*, Vol.28, pp.63-71.
- Dahlan Sopiudin, 2014, *Statistik Untuk Kedokteran Dan Kesehatan Edisi 6*, *Epidemiologi Indonesia*, Jakarta, Bab. 9, pp. 224.
- David, Arkeman H, 2008, *Evaluation Of The Oral Toxicity Of Formaldehyde In Rats*, *Universa Medicina*, Vol 27, pp 107.
- Dipa Wijana, 2015, *Pengaruh Pemberian Daun Sukun (Artocapus communis Forst.) Dalam Menurunkan Kadar Glukosa dan Mempertahankan Jumlah Sperma Pada Tikus (Rattus norvegicus)*, *Jurnal Simbiosis III Universitas Udayana*, vol.3, no.1, pp. 317-321.
- Dwiyanti Wariska, Muslimin Ibrahim, Guntur Trimulyono, 2014, *Pengaruh Ekstrak Daun Kenikir (Cosmos caudatus) terhadap Pertumbuhan Bakteri Bacillus cereus Secara In Vitro*, *LenteraBio*, Vol.3, no.1, pp. 1-5.
- El-baky AEA, 2011, *Quercetin Protective Action on Oxidative Stress , Sorbitol , Insulin Resistance and B-Cells Function in Experimental Diabetic Rats*, *International Journal of Pharmaceutical Studies and Research*, Vol.II, no.2, pp.11-18.
- Ezuruiko F O, Jose M Prieto, 2014, *The Use of Plants in the Traditional Management of Diabetes in Nigeria: Pharmacological and Toxicological Considerations*, *Journal of Ethnopharmacology*, vol.155, pp. 857-924.

- Endremitlioglu M, Mehmet F M, Oguzhan K, 2011, *Quercetin, a Powerful Antioxidant Bioflavonoid, Prevent Oxidative Damage in Different Tissues of Long Term Diabetic Rats*, *Balkan Med Journal*, no. 29, pp.49-55.
- Fatimah R N, 2015, *Diabetes Melitus Tipe2*, *Journal Majority*, Vol.4, no.5, pp.93-101
- Foster Daniel W, 2014, *Diabetes Mellitus*, In: Asdie Ahmad H, Haririson Prinsip-Prinsip Ilmu Penyakit Dalam, Edisi 13 Volume 5, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta, pp.2196-2217.
- Gregory S, Kelly N, 2011, *Quercetin*, *Altern Medicine Review*, Vol.16, no.2, pp.172-194.
- Hussain S A, 2012, *Effect of Quercetin on Postprandial Glucose Excursion After Mono- and Disaccharides Challenges in Normal and Diabetic Rats*, *Journal of Diabetes Mellitus*, vol. 2, no.1, pp.82-87.
- IDF, 2014, *Diabetes Atlas Seventh Edition*, pp.1-146.
- INSA (Indian National Science academy), 2000, *Guideline For Care and Use Of Animals In Scientific Research*, Bengal Offset Works, New Delhi, pp. 14-15
- Kobori M, Masumoto S, Akimoto Y, *et al*, 2009, *Dietary Quercetin Alleviates Diabetic Symptoms and Reduces Streptozotocin-Induced Disturbance of Hepatic Gene Expression in Mice*. *Mol Nutr Food* Vol. 53, no.7, pp.859–868.
- Kotb A, Kaldun, 2015, *Effect of Vitamin C on Blood Glucose and Glycosylated Hemoglobin in Type II Diabetes Mellitus*, *World Journal of Analytic Chemistry*, Vol.3, no. 1-A, pp.6-8.
- Lenzen S, 2008, *The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes*, *Diabetologia*, Vol.51, pp. 216-226.
- Liliwirianis N, Musa NLW, Zain WZWM, Kassim J, *et al*, 2011, *Preliminary Studies on Phytochemical Screening of Ulam and Fruit from Malaysia*. *E-Journal of Chemistry*, Vol.8, pp. S285-S288.
- Madiyono B, Moeslichan Mz S, Sastroasmoro S, Budiman I dan Purwanto H, 2014, *Dasar-dasar Metodologi Penelitian Klinis*, Edisi 5, Sagung Seto, Jakarta, pp. 352-386.
- Moghissi SE, Korytkowski MT, Dinardo M, *et al*, 2009, *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus*

*Statement on Inpatient Glycemic Control, Diabetes Care*, Vol. 32, no.6, pp. 1119-1131.

Ndraha Suzanna, 2014, *Diabetes Melitus Tipe 2 dan Tatalaksana Terkini*, Medicinus, Vol.27, np.2, pp. 9-16.

Onyesife, Chioma O, Ogugua, *et al*, 2014, *Hypoglycemic Potentials of Ethanol Leaves Extract of Black Pepper (Piper Nigrum) on Alloxan-Induced Diabetic Rats*, *Scholars Research Library*, Vol.5, no.6, pp. 26-31.

PERKENI, 2011, *Konsensus Pengendalian Diabetes Melitus di Indonesia*

Prince SA, Lorraine MW, 2014, *Patofisiologi: Konsep Klinis Proses-Proses Penyakit*, Edisi 6 Volume 2, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

Robbins Stanley, Vinay Kumar, Ramzi S Cotran, 2013, *Robbins Buku Ajar Patologi*, Edisi 7, Penerbit Buku Kedokteran EGC, Jakarta.

Rohilla Ankur, Shahjad Ali, 2012, *Alloxan Induced Diabetes: Mechanisms and Effects*, *International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences*, Vol.3, no.2, pp.819-823.

Sandhar, Harleen K, Kumar Bimlesh, *et al*, 2011. *A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoid*, *Internationale Pharmaceuticasciencia*, Vol.I, no.1; 25-41.

Selawa Widya, Max Revolta John Runtuwene, Gayatri Citraningtyas, 2013, *Kandungan Flavonoid dan Kapasitas Antioksidan Total Ekstrak Etanol Daun Binahong [Anredera cordifolia(Ten.)Steenis.]*, *Pharmacon Jurnal Ilmiah Farmasi – UNSRAT*, Vol. 2, no.01, pp. 18-22.

SEPA (Scottish Environmental Protection Agency), 2009, *Burial of Small Quantities of Rodent Carcasses Poisoned on Farmland*, National West Policy unit, pp.1-2

Serrano Ana Belen Granado, Maria Angeles Martín, Laura Bravo, *et al*, 2012, *Quercetin attenuates TNF-induced inflammation in hepatic cells by inhibiting the NF- $\kappa$ B pathway*, *Department of Metabolism and Nutrition*, pp. 1-37.

Syedreiheni S F, *et al*, 2015, *Total Phenolic Content and Antioxydant Activity of Ulam Raja (Cosmos caudatus) abd Quantification of Its Selected Marker Compounds: Effect of Extractrion*, *International Jpurnal of Food Properties*, vol.1, no.1, pp. 1-11

Supranto J, 2007, *Statistik: Teori dan Aplikasi*, Erlangga, Jakarta.

Tripathi V, Janeshwer V, 2014, *Different Models Used to Induced Diabetes : A Comprehensive Review*, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, Vol.6, pp.29-32.

World Health Organization, 2015, *Noncommunicable Diseases*, Viewed 27 February, < <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs355/en/>>.

Youl E, Bardy G, Magous R, et al, 2010, *Quercetin Potentiates Insulin Secretion and Protects INS-1 Pancreatic  $\beta$ -cells Against Oxidative Damage via the ERK1/2 Pathway*. *J Pharmacol Br*, Vol.161, no.4, pp.799-814.